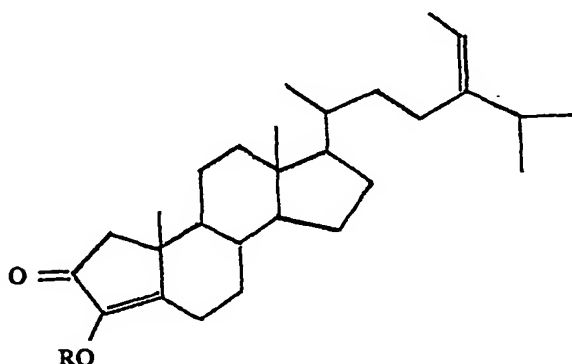


DERIVES DE STEROIDES ET LEUR UTILISATION COMME MÉDICAMENTS

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à celui de la chimie organique.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux stéroïdes d'origine semi-synthétique appartenant à la famille des A-nor Stéroïdes.

Elle a spécifiquement pour objet de nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I



(I)

dans laquelle R est :

- de l'hydrogène
- un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone,
- un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone,
- un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone,
- un radical arylalcoyle où le groupe alkoyle a de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalcoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

Sa dénomination chimique est 2-oxo 3-OR A-nor 25-éthylidène Cholest 3-ène.

En outre, la structure ceto-énol de cette molécule permet la formation de complexes comme par exemple la formation d'un complexe avec le Fer, le Cuivre ou le Zinc.

Le composé de formule I pour lequel R est de l'hydrogène, peut exister sous une des formes tautomères de la forme ceto-énol, selon le milieu et selon le pH. La forme cétonique peut s'énoliser plus ou moins complètement pour aboutir soit à un mélange cétone/énol soit à un composé complètement énolesé énoles + cétone.

Un milieu alcalin ou l'utilisation de solvants polaires sont les facteurs favorables à l'énolisation et l'énolisation complète de la molécule permet d'obtenir un composé 2-ceto 3-énol pur et stable.

Parmi les composés de formule générale I, on citera tout particulièrement :

- le 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène(R=H),
 - le 2-oxo 3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène(R=CH₃CO),
 - le 2-oxo 3-méthoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3ène (R=CH₃)
- qui sont les composés préférés.

On peut également préparer un éther tétrahydropyranique par action du dihydrofuran en milieu acide, un éther benzylique par action du chlorure de benzyle ou du chlorure de nitrobenzyle en présence de diméthylformamide.

On peut également préparer des esters carboxyliques variés comme un propionate, un valérate, un benzoate, un naphthoate, un téréphtalate, un succinate, un malonate, un nicotinate, un glucuronate, ou un lactobionate.

Les composés de formule générale I peuvent être produits par hémisynthèse à partir du fucostérol selon un procédé dans lequel on procède à une oxydation du fucostérol en cholestène-5 3-one puis oxydation par le DDQ en cholestène-5-2,3 dione et réarrangement en 2-ceto 3-hydroxy A-nor cholestène-3 en milieu alcalin.

La formation d'éthers à partir du composé 3-hydroxylé s'effectue au moyen d'un diazoalcane dans un solvant inerte comme l'éther isopropylique ou le tétrahydrofuran, ou par action d'un agent alcoylant en milieu basique.

L'agent alcoylant est de préférence un halogénure, un sulfate, un tosylate d'alkyle, un halogénure de cycloalkyle, un halogénure d'arylalkyle ou d'aryle.

On opère, en présence de pyridine, de lutidine, de colidine, de diméthylformamide, de diméthylacétamide, ou encore en présence de 4-diméthylaminopyridine.

Les esters du composé de formule I peuvent être préparés par action d'un agent d'acylation, tel qu'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique, un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, ou un anhydride mixte d'acide, dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation comme la 4-diméthylaminopyridine ou le 4-hydroxybenzotriazole sur le composé 3-hydroxylé.

La structure des composés de formule I a été mise en évidence par détermination du spectre RMN et, en particulier, du spectre RMN avec un appareil à haute résolution (500MHz)(RMN du proton [^1H], du carbone ^{13}C , en HMBC, en NOE, en TOCSY et en RMN-LC).

Une analyse supplémentaire par RMN du proton [^1H] montre que le produit, ayant passé dix jours dans CD_3OD à froid, ne s'est pas dégradé.

Le composé de formule I, pour lequel R est de l'hydrogène, peut donner naissance à des complexes métalliques avec des métaux de valence II, III ou IV tels que les complexes de Fer, de Nickel, de Cuivre, de Zinc, de Manganèse ou de Chrome. Ils peuvent servir de mode d'identification, de purification ou de séparation des composés de formule I lors d'analyses physiques.

Les composés de formule générale I donnent également naissance à des dérivés de la fonction cétone libre comme par exemple un cétal, un thiocétal, un hémithiocétal, une oxime, une O-carboxyméthylloxime, ou un (dicarboxyalcoylène)cétal optiquement actif ou racémique.

Les composés de formule générale I présentent sept centres d'asymétrie et peuvent, de ce fait, exister sous différentes structures spatiales. C'est ainsi que la jonction des cycles B et C pourra présenter la configuration naturelle 9β - 8α ou la configuration antipodale 9α - 8β en fonction des conditions de synthèse.

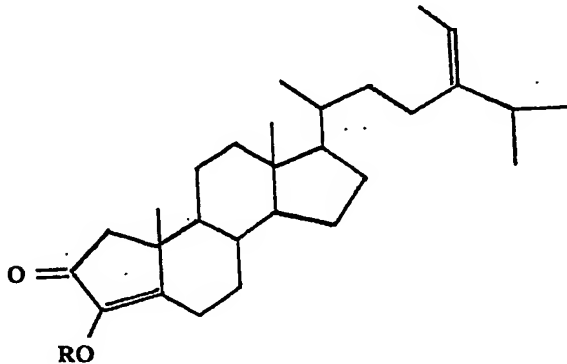
La configuration du méthyle en position 20 sur la chaîne latérale est en principe β . Cette orientation peut, si désiré, être inversée.

Les composés de formule I se définissent également par la nature du spectre UV qui présente une forte absorption à 220 et à 240 nm. L'addition d'acide ne modifie pas les pics d'absorption en UV. Les produits alcalins comme le carbonate de sodium, la potasse ou la lithine provoquent un shift de 240 nm à 255 nm.

Les composés selon l'invention peuvent en outre être caractérisés par d'autres méthodes d'analyse comme le dichroïsme circulaire, le spectre infra rouge à l'état sec, ou dispersé dans le Nujol, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie haute performance en phase liquide, ou le pouvoir rotatoire dans l'éthanol.

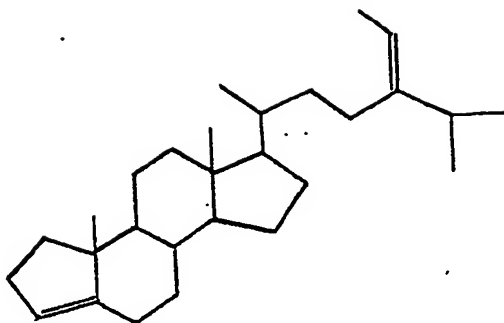
Les composés de formule générale I sont appelés par commodité Maltadiolone et leurs esters.

On appellera la molécule Maltadiolone



(I)

le squelette maltane étant



5

Les composés de formule générale I manifestent des propriétés biologiques intéressantes qui les rendent utiles comme principes actifs de médicament.

Les substances selon l'invention exercent une influence sur la synthèse des molécules connectives comme les protéines desmosomiales et les cytokératines de la peau même en présence d'agents corrosifs comme l'acide sulfurique.

Les composés de formule générale I se distinguent par de remarquables propriétés de réparation de la matrice extracellulaire, ils augmentent la synthèse du collagène, ils favorisent la synthèse des glycosaminoglycans, même en présence de substances délétères comme les Interleukines et principalement l'Interleukine IL-1.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuse (lignée UMR 106 ou G 292) traitée par 10 ng de Maltadiolone montre un accroissement du calcium fixé par rapport aux cellules témoin non traitées.

A titre d'exemple, une culture de cellules osseuses (lignée UMR 106 ou G 292) sera traitée par 5µl d'Interleukine-1, (IL-1), soit

1 ng par ml. L'analyse par spectrophotométrique atomique du calcium fixé dans la matrice extracellulaire montre un taux de 700 ng/ml chez les cellules témoin. Cette valeur est abaissée à 25 ng/ml en présence d'IL-1.

5 Dans les mêmes conditions, les cellules sont traitées par 10 µg de Vérapamil ou tout autre inhibiteur calcique tels la Cinchonine ou le Diltiazem. On constate que la quantité de calcium fixé dans la matrice extracellulaire des ostéoblastes, est équivalente à celle des cellules traitées par l'Interleukine.

10 Dans les mêmes conditions, les cellules traitées à la fois par 1 ng d'IL-1 et par la Maltadiolone 10 µg, selon l'invention, rétablissent une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par l'IL-1.

15 Dans les mêmes conditions, les cellules traitées à la fois par 10 µg de Verapamil ou de Diltiazem et par 10 µg de Maltadiolone ont une activité fixatrice du calcium équivalente à celle des cellules non traitées par un inhibiteur calcique.

20 Dans les mêmes conditions que précédemment, on constate que l'activité de rétablissement de la fixation du calcium sur la matrice extracellulaire est perceptible à partir de 10 ng /ml.

25 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale I, dans laquelle R a les significations fournies précédemment, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique, inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

30 Pour l'administration digestive, les composés de formule générale I se présentent sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de pilules, de poudres aromatisées ou non, de gélules, de capsules.

35 Pour l'administration parentérale, les composés de formule générale I sont conditionnés sous forme de solutions injectables, de suspensions injectables, de dispersions injectables, dans une émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau. Un véhicule particulièrement

approprié est une émulsion d'acides gras à chaîne moyenne, commercialisée sous le nom d'Intralipid.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre renfermer un autre principe actif d'action calciotrope similaire ou synergique tel qu'un produit estrogène comme par exemple l'estradiol, un ester d'estradiol, ou un éther d'estradiol comme le Mestranol ou le Quingestanol, un SERM.

Les composés de formule générale I se distinguent par un niveau d'activité élevé à faibles doses pour une toxicité très faible. La posologie normale en composés de formule générale I s'échelonne de 10 ng à 50 mcg /ml et de préférence de 50 ng à 500 ng /ml. Les phénomènes de toxicité se manifestent à des doses supérieures à 50 mcg /ml et indiquent plutôt une suractivité des produits.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple I

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-ethylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	100 µg
Lactose	100 g
Cellulose microcristalline	25 g
Polyvinylpyrrolidone K 30	5 g
Sorbitol	10 g
Sulfate de calcium	25 g

pour 1 000 comprimés

Exemple II

Formulation de comprimés de 2-oxo 3-hydroxy 25-ethylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	2,25 mg
----------------	---------

Mannitol	5 g
Sirop de sucre	10 g
Carbonate de Magnésium	500 g
Talc	15 g

Compression sur machines rotatives STOKES pour faire des comprimés de 70 mg.

Exemple III

5 Formulation de comprimés de 2-oxo 3-Methoxy 25-ethylidène A-nor Cholest 3-ène

Principe actif	250 µg
Carbonate de Calcium	300 g
Cellulose microcristalline	20 g
Polymère d'oxyde d'éthylène (PLURONIC F 88)	20 g
Silice colloïdale	15 g

Pour 1 000 comprimés

10

Exemple IV

Solution injectable de 2-oxo-3-acétoxy-25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène

2-oxo 3-acetoxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène	5 mg
Intralipid	250 ml
Eau distillée	500 ml

15 La solution est remplie dans des ampoules de 2 ml On filtre sur membrane et on stérilise à 120° C pendant dix minutes.

Les ampoules sont réparties dans des casiers rigides pointes en bas. Par application du vide, les ampoules se remplissent, on les essuie, on les sèche et on soude les pointes en atmosphère stérile.

Exemple V

Comprimés de complexe ferreux de 2-oxo- 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest 3-ène.

5 On met en solution 0,82 g de 2-oxo 3-hydroxy 25-éthylène A-nor Cholest 3-ène dans 25 ml de diméthylformamide. On dilue cette solution avec un volume égal d'eau puis on ajoute sans délai 10 ml d'une solution de sulfate ferreux à 5 % dans l'acide sulfurique dilué. On mélange vigoureusement puis on laisse reposer une nuit.

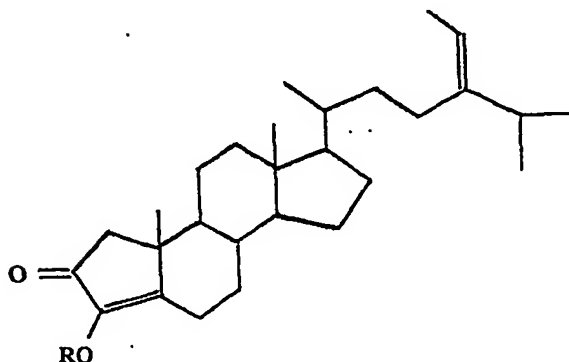
10 Le précipité formé est séparé sur un creuset en verre fritté, on rince à plusieurs reprises par de l'eau puis deux fois consécutivement à l'acétone. On recueille ainsi 1,02 g de complexe ferreux que l'on sèche à 80 ° C en étuve ventilée.

Après une nuit de séjour, le complexe, qui se présente sous forme de cristaux brun foncé, est recueilli.

15 On pèse 0,100 g de complexe ferreux et 500 g de lactose. On homogénéise soigneusement puis on additionne de 40 g de cellulose microcristalline puis de 25 g de silice colloïdale (Aérosil 200) et, enfin, de 4 g de stéarate de Magnésium. La poudre, après homogénéisation est tamisée sur tamis 200. On prépare avec cette poudre des gélules de 27
20 mg contenant 4 mcg de principe actif par prise unitaire.

REVENDICATIONS

1°) Nouveaux stéroïdes répondant à la formule générale I



(I)

5

dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle inférieur ayant de 3 à 7 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un radical arylalcoyle où le groupe alcoyle a de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, d'un acide cycloalkoylcarboxylique ou d'un acide arylcarboxylique.

10

2°) Formes tautomères des nouveaux stéroïdes selon la revendication 1.

15

3°) Complexes métalliques du composé selon la revendication 1 pour lequel R est de l'hydrogène.

4°) Composés de blocage des stéroïdes de formule générale I selon la revendication 1, dans lesquels la fonction cétone est bloquée sous forme de cétal, de thiocétal, d'hémithiocétal, d'oxime ou de (dicarboxyalcoylène) cétal optiquement actif ou racémique

20

5°) Un composé selon l'une des revendications précédentes à savoir le 2-oxo- 3-hydroxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ène

5 6°) Un composé selon la revendication 1 à savoir le 2-oxo- 3-acétoxy 25-éthylidène A-nor cholest-3-ène

7°) Un composé selon la revendication 1, à savoir le 2-oxo 3-méthoxy 25-éthylidène A-nor Cholest-3-ène.

10 8°) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes, dans lequel R est un radical alcoyle, aralcoyle, cycloalcoyle ou aryle caractérisé en ce qu'
on soumet le dérivé 3-hydroxylé à l'action d'un diazoalcane dans un
15 solvant inerte d'un halogénure, d'un sulfate ou d'un tosylate d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'arylalkyle.

9°) Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications précédentes,
20 dans lequel R est un radical acyle dérivé d'un acide aliphatique carboxylique, cycloalkylcarboxylique, arylcarboxylique ou arylalkylcarboxylique dans lequel
on soumet le composé pour lequel R est un hydrogène à l'action d'un
25 agent d'acylation dans un solvant polaire aprotique en présence d'un catalyseur d'acylation.

10°) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique thérapeutiquement compatible.
30

11°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, dans lesquelles

l'excipient ou le véhicule est un de ceux qui conviennent pour l'administration par voie digestive, parentérale, rectale ou topique.

5 12°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 ou la revendication 11,
dans lesquelles
la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 20 mcg par prise unitaire.

10 13°) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12,
dans lesquelles
la teneur en composé de formule générale I s'échelonne de 50 ng à 500 ng par prise unitaire.

15 14°) Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 10 à 13,
dans lesquelles
on introduit en outre un autre principe actif d'action similaire ou synergique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J61/00 A61K31/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 435 321 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 3 July 1991 (1991-07-03) the whole document	1-14
A	US 4 145 346 A (HOWARD JONES ET AL.) 20 March 1979 (1979-03-20) the whole document	1-14
A	US 3 928 397 A (NOBUO IKEKAWA ET AL.) 23 December 1975 (1975-12-23) the whole document	1-14
A	US 3 040 091 A (FRANK L. WEISENBORN ET AL.) 19 June 1962 (1962-06-19) the whole document	1-14
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2004

Date of mailing of the international search report

13/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001990

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CH 506 506 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC)</p> <p>30 April 1971 (1971-04-30)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001990

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0435321	A	03-07-1991	US 5100917 A	31-03-1992
			AT 126232 T	15-08-1995
			AU 634326 B2	18-02-1993
			AU 6844790 A	04-07-1991
			CA 2033392 A1	30-06-1991
			CN 1052866 A , B	10-07-1991
			CN 1127256 A	24-07-1996
			CN 1127257 A , B	24-07-1996
			CN 1127258 A	24-07-1996
			DE 69021530 D1	14-09-1995
			DE 69021530 T2	01-02-1996
			DK 435321 T3	18-09-1995
			EP 0435321 A2	03-07-1991
			ES 2078291 T3	16-12-1995
			FI 906438 A , B ,	30-06-1991
			GR 3017559 T3	31-12-1995
			HU 56379 A2	28-08-1991
			IE 904720 A1	17-07-1991
			IL 96790 A	15-03-1995
			JP 3039996 B2	08-05-2000
			JP 4134094 A	07-05-1992
			KR 178468 B1	01-04-1999
			KR 178470 B1	01-04-1999
			KR 178471 B1	01-04-1999
			MX 9203338 A1	01-09-1992
			NO 905608 A , B ,	01-07-1991
			NZ 236589 A	25-02-1993
			PT 96394 A , B	15-10-1991
			ZA 9010410 A	30-10-1991
			ZA 9010416 A	30-10-1991
			US 5364277 A	15-11-1994
US 4145346	A	20-03-1979	ZA 7805292 A	24-09-1980
US 3928397	A	23-12-1975	JP 940291 C	30-01-1979
			JP 49109367 A	17-10-1974
			JP 53020983 B	29-06-1978
			JP 945450 C	30-03-1979
			JP 49109368 A	17-10-1974
			JP 53024420 B	20-07-1978
			DE 2409971 A1	05-09-1974
			FR 2219943 A1	27-09-1974
			GB 1455789 A	17-11-1976
			NL 7402846 A	04-09-1974
US 3040091	A	19-06-1962	GB 995357 A	16-06-1965
CH 506506	A	30-04-1971	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/001990

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07J61/00 A61K31/56

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 435 321 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 3 juillet 1991 (1991-07-03) le document en entier -----	1-14
A	US 4 145 346 A (HOWARD JONES ET AL.) 20 mars 1979 (1979-03-20) le document en entier -----	1-14
A	US 3 928 397 A (NOBUO IKEKAWA ET AL.) 23 décembre 1975 (1975-12-23) le document en entier -----	1-14
A	US 3 040 091 A (FRANK L. WEISENBORN ET AL.) 19 juin 1962 (1962-06-19) le document en entier -----	1-14
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 novembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/12/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/001990

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CH 506 506 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 30 avril 1971 (1971-04-30) le document en entier -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001990

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0435321	A	03-07-1991	US 5100917 A	31-03-1992
			AT 126232 T	15-08-1995
			AU 634326 B2	18-02-1993
			AU 6844790 A	04-07-1991
			CA 2033392 A1	30-06-1991
			CN 1052866 A ,B	10-07-1991
			CN 1127256 A	24-07-1996
			CN 1127257 A ,B	24-07-1996
			CN 1127258 A	24-07-1996
			DE 69021530 D1	14-09-1995
			DE 69021530 T2	01-02-1996
			DK 435321 T3	18-09-1995
			EP 0435321 A2	03-07-1991
			ES 2078291 T3	16-12-1995
			FI 906438 A ,B,	30-06-1991
			GR 3017559 T3	31-12-1995
			HU 56379 A2	28-08-1991
			IE 904720 A1	17-07-1991
			IL 96790 A	15-03-1995
			JP 3039996 B2	08-05-2000
			JP 4134094 A	07-05-1992
			KR 178468 B1	01-04-1999
			KR 178470 B1	01-04-1999
			KR 178471 B1	01-04-1999
			MX 9203338 A1	01-09-1992
			NO 905608 A ,B,	01-07-1991
			NZ 236589 A	25-02-1993
			PT 96394 A ,B	15-10-1991
			ZA 9010410 A	30-10-1991
			ZA 9010416 A	30-10-1991
			US 5364277 A	15-11-1994
US 4145346	A	20-03-1979	ZA 7805292 A	24-09-1980
US 3928397	A	23-12-1975	JP 940291 C	30-01-1979
			JP 49109367 A	17-10-1974
			JP 53020983 B	29-06-1978
			JP 945450 C	30-03-1979
			JP 49109368 A	17-10-1974
			JP 53024420 B	20-07-1978
			DE 2409971 A1	05-09-1974
			FR 2219943 A1	27-09-1974
			GB 1455789 A	17-11-1976
			NL 7402846 A	04-09-1974
US 3040091	A	19-06-1962	GB 995357 A	16-06-1965
CH 506506	A	30-04-1971	AUCUN	